



7

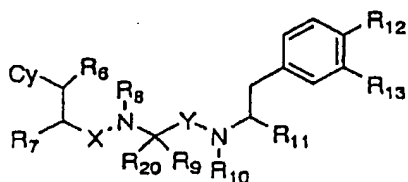
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

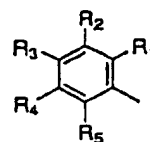
(51) 国際特許分類 C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, 5/00, C07K 5/062, 5/065, C07C 229/06, 229/36		A1	(11) 国際公開番号 WO00/44770
			(43) 国際公開日 2000年8月3日(03.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00444		ジョン キョンユン(JUNG, Kyung Yun)[KR/KR] 442-372 キョンギド スウォンシ パルタルク メタン2ドン 50 ククドンアパート103-1004 Kyunggi-do, (KR) パク チャンヒ(PARK, Chan Hee)[KR/KR] 442-470 キョンギド スウォンシ パルタルク ヨントンドン 955-1 ファンコルマウル ジュコンアパート129-1201 Kyunggi-do, (KR)	
(22) 国際出願日 2000年1月28日(28.01.00)		(74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平11/20523 1999年1月28日(28.01.99) 特願平11/283163 1999年10月4日(04.10.99)		JP JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP] 佐藤 勉(SATO, Tsutomu)[JP/JP] 高橋忠勝(TAKAHASHI, Tadakatsu)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) キム ドンイク(KIM, Dong Ick)[KR/KR] 437-020 キョンギド ウィワンシ ワンゴクドン 599 ウォンヒョアパート103-902 Kyunggi-do, (KR)			
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: SUBSTITUTED PHENETHYLAMINE DERIVATIVES

(54)発明の名称 置換フェネチルアミン誘導体



(1)

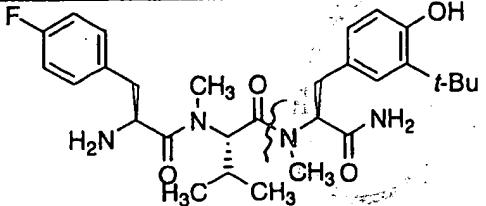
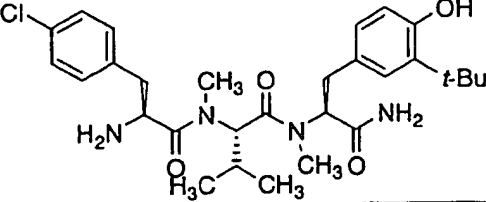
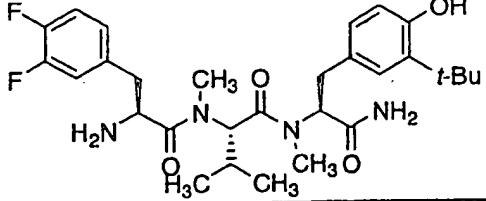
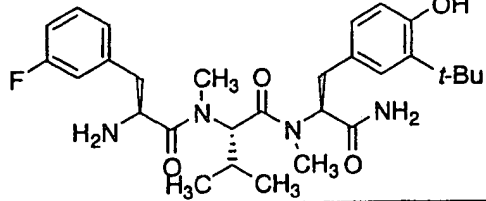
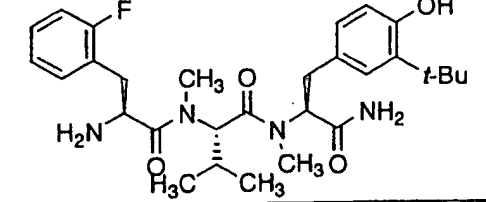


(2)

(57) Abstract

Substituted phenethylamine derivatives exhibiting motilin receptor antagonism and being useful as drugs, which are compounds represented by general formula (1), hydrates of the same, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Cy is a group represented by general formula (2): an optionally substituted heterocyclic group, C₃-C₇ cycloalkyl or phenyl; R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are each hydrogen, halogeno, hydroxyl, amino, trifluoromethyl or cyano, at least one of R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ being halogeno, trifluoromethyl or cyano.

表B-1

実施例 番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

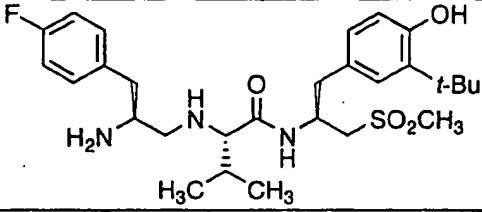
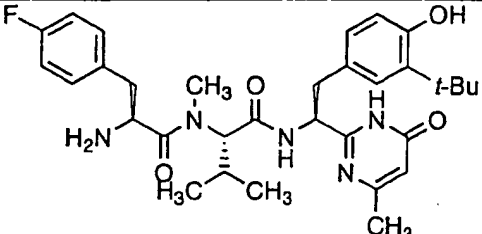
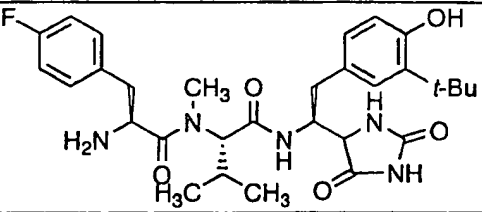
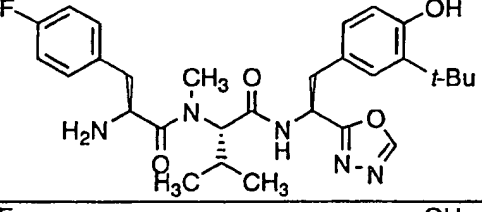
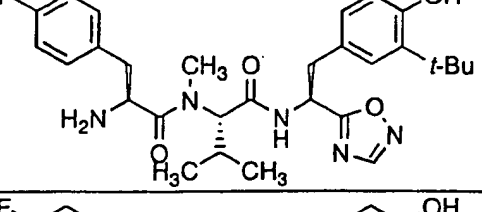
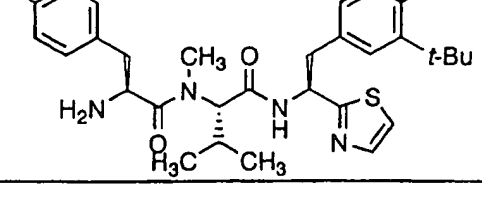
表B-2

実施例 番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	
11	

表B-3

実施例番号	構造式
12	
13	
14	
15	
16	
17	

表B-4

実施例番号	構造式
18	
19	
20	
21	
22	
23	

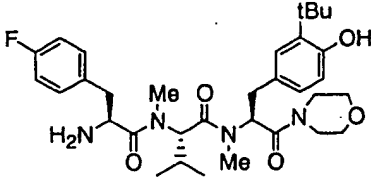
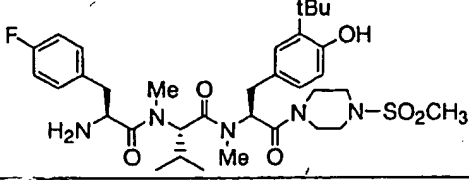
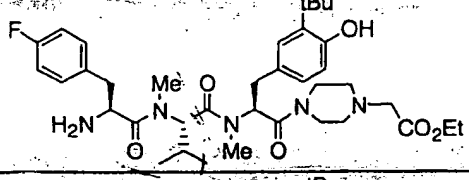
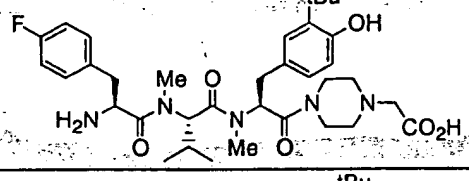
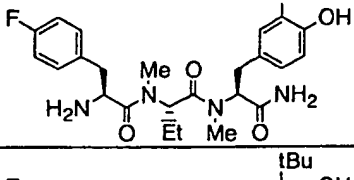
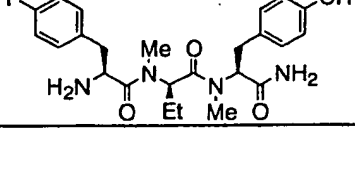
表B-5

実施例番号	構造式
24	
25	

表B-6

実施例番号	構造式
26	
27	

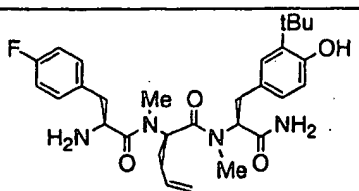
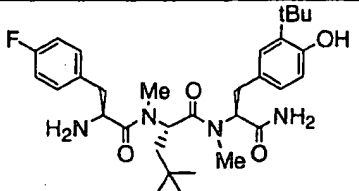
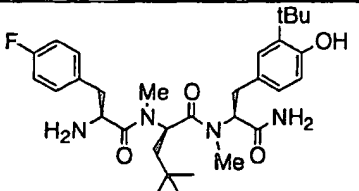
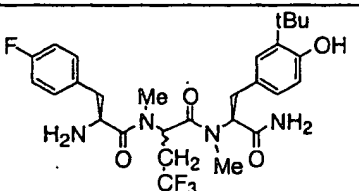
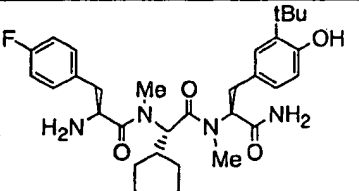
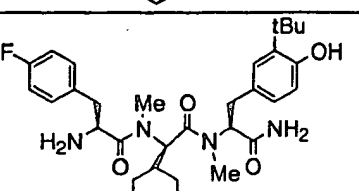
表B-10

実施例 番号	構造式
133	
134	
135	
136	
138	
139	

表B-11

実施例 番号	構造式
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

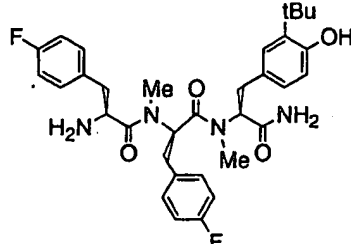
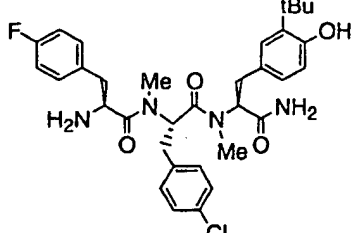
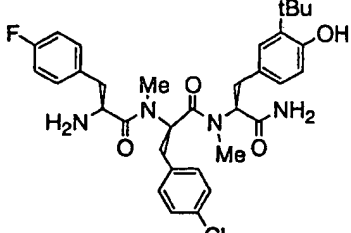
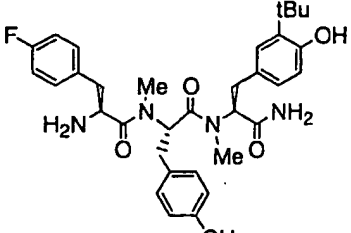
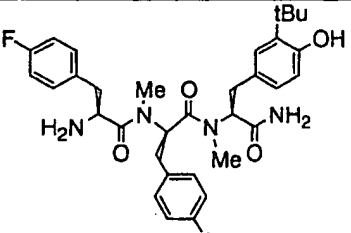
表B-12

実施例 番号	構造式
147	
148	
149	
150A, 150B	
151	
152	

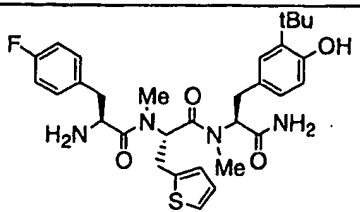
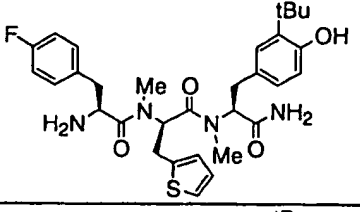
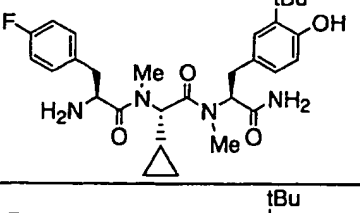
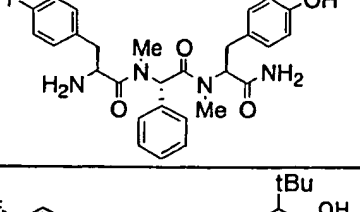
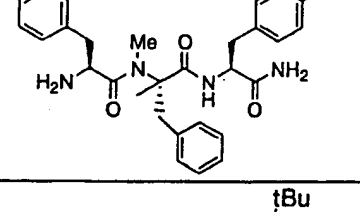
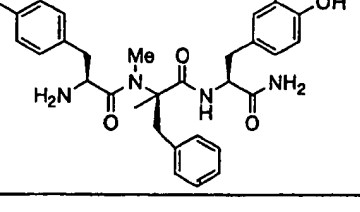
表B-13

実施例 番号	構造式
153	
154	
155	
156	
157	

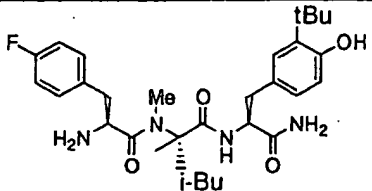
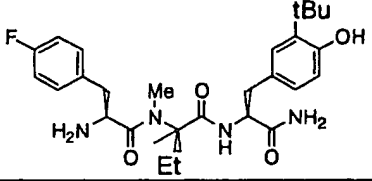
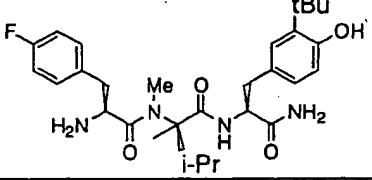
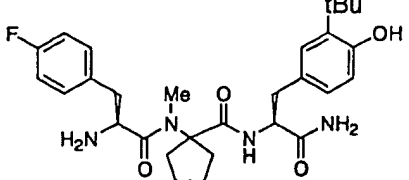
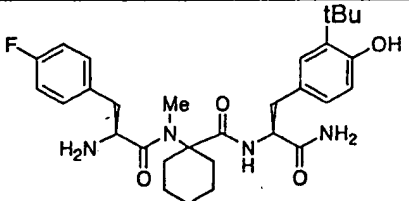
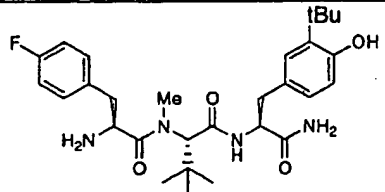
表B-14

実施例 番号	構造式
158	
159	
160	
161	
162	

表B-15

実施例 番号	構造式
163	
164	
165	
166	
167	
168	

表B-16

実施例 番号	構造式
169	
170	
171	
172	
173	
174	

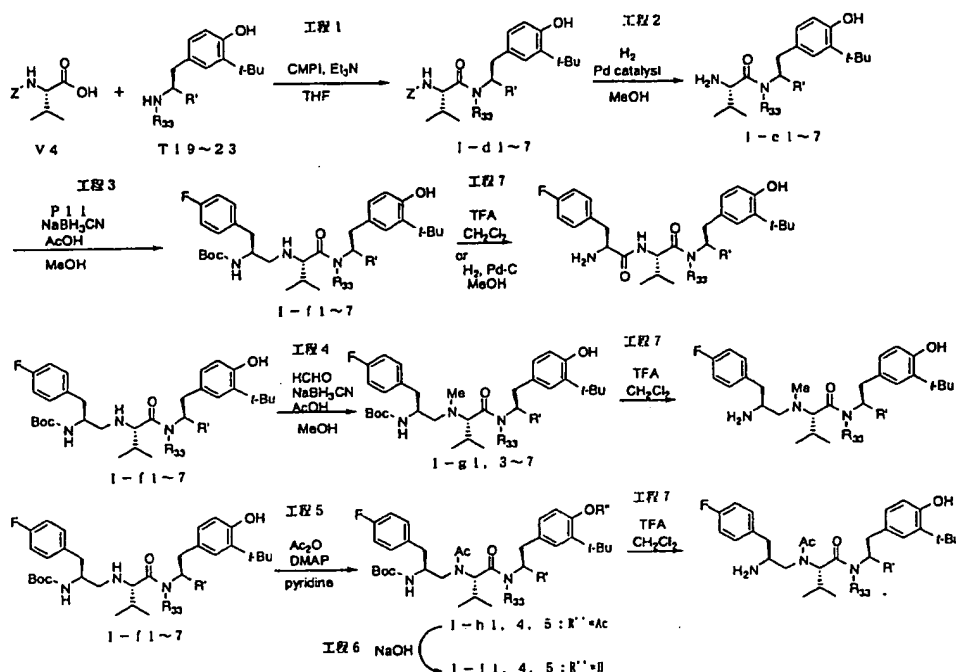
表B-17

実施例 番号	構造式
175	
176	
177A, 177B	
178A, 178B	
179A, 179B	
180A, 180B	

表B-18

実施例 番号	構造式
181	
182	
183	

スキーム 2 : 実施例 65-78 の合成スキーム



5 スキーム 2 における合成方法を以下に説明する。

工程 1

化合物 T、化合物 V 4、および CMP I の THF 溶液に、氷冷下、TEA を加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I-d

10 を得た。

工程 2

化合物 I-d のメタノール溶液に、パラジウム触媒を加え、水素雰囲気下、室温にて攪拌した。パラジウム触媒を濾別し、濾液を減圧下に留去した。得られた

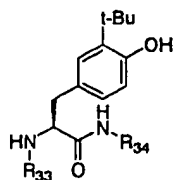
15 残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I-e を得た。

工程 3

化合物 P 11、および化合物 I-e のメタノール溶液に、氷冷下、酢酸、および水素化シアノホウ素ナトリウムを加え、室温にて攪拌した。反応液に飽和 Na

表 C - 2

実施例 101 ~ 137 の共通中間体



T1: R33=H, R34=H

T3: R33=H, R34=Et

T6: R33=Me, R34=Et

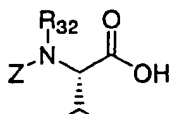
T9: R33=Et, R34=Et

T10: R33=H, R34=n-Pr

T11: R33=H, R34=i-Pr

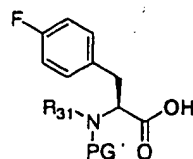
T12: R33=Me, R34=c-Pr

T16: R33=n-Pr, R34=H



V1: R32=Me

V2: R32=Et



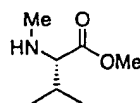
P1: PG=Boc, R31=H

P2: PG=Boc, R31=Me

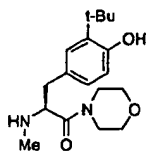
P3: PG=Z, R31=Et

P4: PG=Z, R31=H

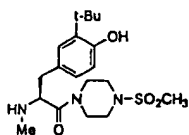
P5: PG=Z, R31=Me



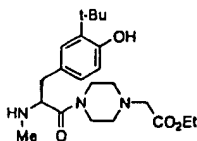
V3



T13



T14



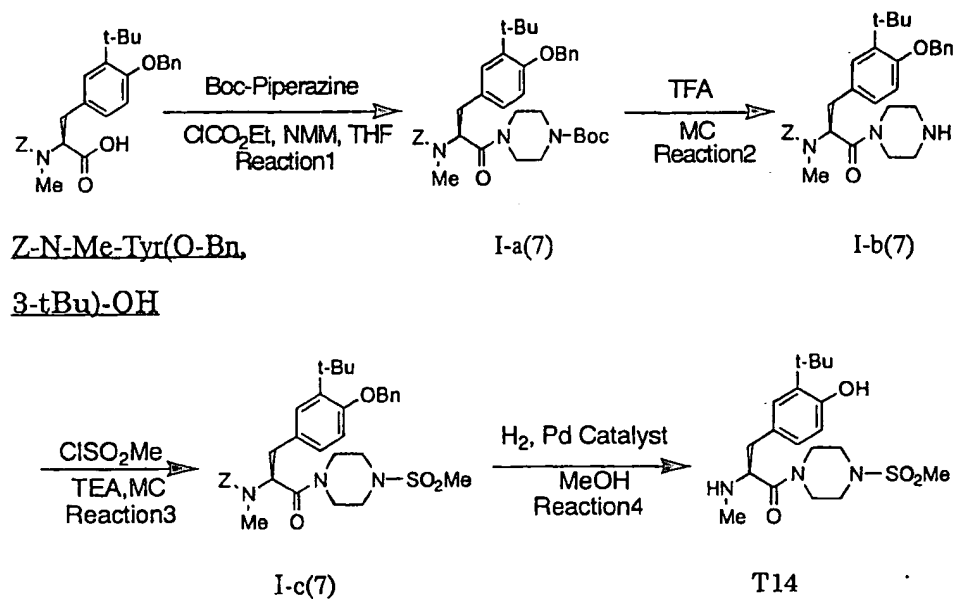
T15

参考例 18

共通中間体 T 14 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 T 14 の合成スキーム



10

共通中間体 T 14 の合成法を以下に説明する。

工程 1)

参考例 17 の工程 1 の方法によって化合物 I - a (7) を得た。

15

工程 2)

化合物 I - a (7) のジクロロメタン溶液に冷却下で T F A を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I - b (7) を得た。

20

工程 3)

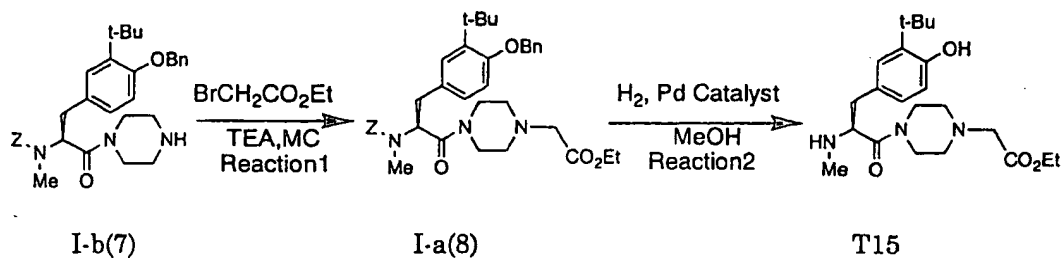
化合物 I - b (7) , ClSO_2Me のジクロロメタン溶液に冷却下で T E A を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出

参考例 19

共通中間体 T 15 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 T 15 の合成スキーム



共通中間体 T 15 の合成法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 I - b (7)、2-ブromo酢酸エチルエステルのジクロロメタン溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル)

15 ル) で精製して I - a (8) を得た。

工程 2)

参考例 17 の工程 2 の方法で化合物 T 15 を得た。結果を表 E - 8 に示す。